

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All

☒ Clear Selections

☐ Print/Save Selected

☐ Send Results

Format

☐ Display Selected

☐ Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0002416254

WPI Acc no: 1982-57832E/

Fluoro subst. phenyl acetic acid derivatives - are intermediates for alpha-C2-fluoro-4-biphenyl antipyretics

Patent Assignee: SAGAMI CHEM RES CENTRE (SAGA)

Inventor: KONDO S; MATSUI K; OBAYASHI M

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 57016840	A	19820128	JP 198089972	A	19800703	198228	B
			JP 198089972	A	19800703		

Priority Applications (no., kind, date): JP 198089972 A 19800703

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
JP 57016840	A	JA	8		

Alerting Abstract JP A

Phenylacetic acid derivs. of formula (I) (X is nitro or amino; R1 and R3 are H or lower alkyl; alpha-(2-fluoro-4-biphenyl) acetic acid derivs. by diazotization and then coupling with benz desulphuration.

Alpha-(2-fluoro-4-biphenyl) propionic acid is known as Flurbiprofen and has striking anti K2CO3 (1.45g, 10.5m mols) and catalytic amt. of 18-crown-6 were added into (DMF 5ml) at (1.09 ml, 10 mmols) and diethyl methylmalonate (1.70 ml, 10 m mols) in DMF (5 ml) was added. Reaction mixt. was poured into 1N-hydrochloric acid, extracted with ether. The extract was conc. to give crude prod. (2.71g). The crude prod. was purified by column chromatography (alpha-(3-fluoro-4-nitrophenyl) propionate.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: FLUORO; SUBSTITUTE; PHENYL; ACETIC; ANTIINFLAMMATORY; ANALGESIC; ANTIPYRETIC

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
C07C-101/44; C07C-121/66; C07C-147/06; C07C-079/46			Secondary		"Version 7"

File Segment: CPI

DWPI Class: B05

Manual Codes (CPI/A-N): B10-A09B; B10-A15; B10-B02A; B10-C03; B10-C04C; B10-G0

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2006 The Thomson Corporation. All rights reserved.

✓ Select All	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Format
X Clear Selections				Free

© 2006 Dialog, a Thomson business

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開

昭57—16840

⑤ Int. Cl.³
C 07 C 79/46
101/447
121/66
147/06

識別記号

庁内整理番号
7118—4H
6956—4H
7731—4H
7162—4H

④ 公開 昭和57年(1982)1月28日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ フェニル酢酸誘導体

① 特 願 昭55—89972
② 出 願 昭55(1980)7月3日
⑦ 発 明 者 松井清英
相模原市御園3—1—31
⑧ 発 明 者 大林道夫

相模原市西大沼4—4—1
⑨ 発 明 者 近藤聖
太和市中心林間5—16—4
⑩ 出 願 人 財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内1丁目4
番5号

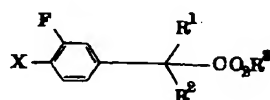
明 細 書

1. 発明の名称

フェニル酢酸誘導体

2. 特許請求の範囲

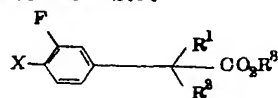
(1) 一般式



で表わされるフェニル酢酸誘導体(式中、Xは
ニトロ基又はアミノ基、 R^1 及び R^2 は水素原子又
は低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、アル
コキシカルボニル基、シアノ基又はスルホニル
基である。)。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



—— (I)

(式中、Xはニトロ基又はアミノ基、 R^1 及び R^2 は
水素原子又は低級アルキル基であり、 R^2 は水素原
子、アルコキシカルボニル基、シアノ基又はスル
ホニル基である。)で表わされるフェニル酢酸誘
導体に関する。

本発明の前記一般式(I)で表わされるフェニル酢
酸誘導体は、ジアゾ化の後ベンゼンとカップリン
グさせることあるいはその後(i)加水分解、脱炭酸
(ii)遊離的脱炭酸反応に付することにより、 α -(2
-フルオロ-4-ビフェニル)酢酸誘導体に導
くことができる(参考例及び特開昭54-151946
号参照)。これらの化合物のうち、例えば α -
(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン
酸はフルビプロフェンとして知られ、著しい抗炎
症、鎮痛及び解熱作用を有する化合物である。

従来の α -(2-フルオロ-4-ビフェニル)
プロピオン酸の製造法のうち、代表的なものを挙
げると次の通りである。(i)4-ブロモ-3-ニト

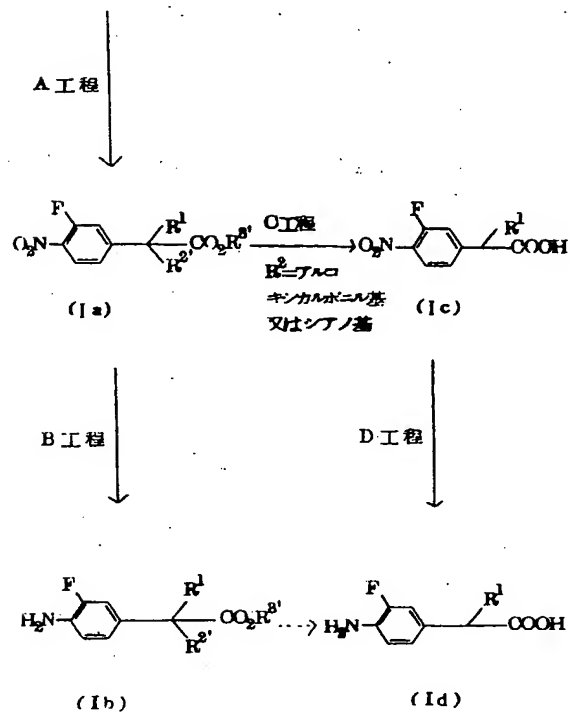
ロアセトフェノンより、4-アセチル-2-ニトロビフェニルを得、還元の後シーマン反応により4-アセチル-2-フルオロビフェニルを合成する。更にこの化合物よりウィルグロート反応、加水分解、メチル化、加水分解脱炭酸を経て目的物を得る方法（特公昭44-25076及び44-28369号参照）、(ii)(i)で得られる4-アセチル-2-フルオロビフェニルをヒダントイン誘導体とした後、加水分解、メチル化し、還元することにより合成する方法（特公昭47-18105号参照）、(iii)同じく4-アセチル-2-フルオロビフェニルよりエポキシ化合物に誘導し、その後転位、加水分解することにより合成する方法（特公昭42-24550及び特開昭49-55622号参照）、(iv)4-ブromo-2-フルオロビフェニルを出発物質として対応するグリニヤール化合物とした後、ローアミノアセトンあるいはビルビン酸と反応させ、異性化、酸化を行うことにより、あるいは脱水、水素添加

特開昭57-16840(2)することにより合成する方法（特開昭50-40540及び51-127042号参照）、(v)2-フルオロ-4-プロパルギルビフェニルを出発物質として硝酸ナトリウムと反応させることにより得る方法（特開昭52-36642号参照）、(vi)4-ブromo-2-フルオロビフェニルより4-プロピオニル-2-フルオロビフェニルを合成し、そのエナミン体にジフェニルリン酸アジドを作用させ、加水分解することにより合成する方法（特開昭54-109952号参照）、(vii)4-メチル-2-ニトロアニリンより4-メチル-2-ニトロビフェニルを得、更に還元、シーマン反応により、2-フルオロ-4-メチルビフェニルを合成し、その後ハロゲン化加水分解により、ビフェニルアルデヒドとした後、メチルメチルチオメチルスルホキシドと縮合し、異性化、加水分解、メチル化等の反応を行って合成する方法（特開昭54-148757号参照）。しかしながら、これらの従来法はいずれ

も反応工程が長い（(ii)、(i)、(iii)及び(vii)）、出発物質が入手し難い（(iv)、(v)及び(vi)）、苛酷な条件での反応工程を含む（(ii)）、高価あるいは毒性の強い反応試剤を用いる工程を含む（(i)、(v)及び(vi)）等の問題点を有しており、直ちに工業的に採用し難い方法である。

本発明者等は従来法の欠点を克服すべく鋭意検討を重ねた結果、本発明の化合物を用いることにより入手容易な原料を用い、特殊な反応試剤を用いることなく、温和な条件で短工程且つ収率良く有用化合物を製造できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

本発明の化合物は次式に従い製造することができる。



（式中、Yはフッ素原子又は塩素原子、R¹は水素

原子又は低級アルキル基、 R^1 はアルコキシカルボニル基、シアノ基又はスルホニル基であり、 R^2 は低級アルキル基である。)

(A 工程)

本工程は塩基の存在下、前記一般式(I)で表わされる4-ハロ-2-フルオロニトロベンゼンと前記一般式(II)で表わされる酢酸誘導体とを反応させることにより前記一般式(Ia)で表わされる3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸誘導体を製造するものである。

前記一般式(II)で表わされる4-ハロ-2-フルオロニトロベンゼンは2,4-ジクロロニトロベンゼンのハロゲン交換あるいは1-フルオロ-3-ハロベンゼンのニトロ化により容易に得られる化合物である。

前記一般式(II)で表わされる化合物としてはマロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、メチルマロン

酸ジメチル、メチルマロン酸ジエチル、エチルマロン酸ジメチル、 α -エトキシカルボニルプロピオン酸-1-ブチル等のマロン酸ジエステル、シアノ酢酸メチル、 α -シアノプロピオン酸エチル、 α -シアノブタン酸イソプロピル等のシアノアルカン酸エステル、ベンゼンスルホニル酢酸メチル、メタンスルホニル酢酸エチル、 α -(p-トリルスルホニル)プロピオン酸エチル、 α -(p-トリルスルホニル)ベンゼン酸-1-ブチル等の α -スルホニルアルカン酸エステルを用いることができる。

本工程は塩基の存在下に行うことが必要である。塩基としては例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物を使用することができる。

反応を行うに当っては溶媒を用いることが望ましく、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シド等の極性溶媒の使用が好ましい。

反応は通常室温乃至溶媒の沸騰温度で好適に進行する。

(B 工程)

本工程はA工程で得られる前記一般式(Ia)で表わされる3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸誘導体を還元し、前記一般式(Ib)で表わされる3-フルオロ-4-アミノフェニル酢酸誘導体を製造するものである。

還元するにあたっては通常のニトロ基の還元を用いられる酢酸、塩酸、塩化アンモニウム等と鉄粉、銅粉、塩化スズ等との組合せあるいは活性炭パラジウム、酸化白金等の金属触媒存在下、水素を反応させることにより達成できるが、収率及び分離の容易さの点で活性炭パラジウム、酸化白金等の金属触媒を使用し行うことが好ましい。

尚、本工程で得られる前記一般式(Ib)で表わ

される3-フルオロ-4-アミノフェニル酢酸誘導体のうち R^1 がアルコキシカルボニル基又はシアノ基である化合物は後記するC工程と同様の反応条件下、前記一般式(Id)で表わされる3-フルオロ-4-アミノフェニル酢酸に誘導することもできる。

(C 工程)

本工程は前記一般式(Ia)で表わされる3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸誘導体のうち、 R^1 がアルコキシカルボニル基あるいはシアノ基である化合物を加水分解及び脱炭酸することにより、前記一般式(Ic)で表わされる3-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸を製造するものである。

加水分解及び脱炭酸を行うにあたっては、例えば炭酸、塩酸等の酸の存在下、80~150℃の反応温度下において反応させることにより達成することができる。

反応は通常水溶液中で行うが、必要に応じてジ
オキサン、酢酸等の水と混和することができる溶
媒を同時に用いることができる。

(D 工程)

本工程は前記C工程で得られる前記一般式(Ic)
で表わされる3-フルオロ-4-ニトロフェニル
酢酸を還元し、前記一般式(Id)で表わされる3-
フルオロ-4-アミノフェニル酢酸を製造する
ものである。還元するにあたってはB工程と同様
の条件下に行うことができる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳
細に説明する。

$J=7\text{Hz}$), 7.27~7.53 (2H, m), 8.05
(1H, apparent-t, $J=9\text{Hz}$).

IR(Neat): 1730, 1600, 1530, 1350,
1015 cm^{-1} .

MS(m/e): 241 (28), 240 (13), 213
(20), 212 (13), 195 (20), 29
(100).

実施例 2

50% - 水酸化ナトリウム 528mg (11mmol)
のジメチルスルホキシド (DMSO) (10ml) 懸濁液
に 0℃ でメチルマロン酸ジエチル 1.70ml (10
mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。次に
0℃ で 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 1.15
ml (10.5mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌し
た後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液にあ
け、エーテルで抽出した。エーテル層を塩化アン
モニウム水溶液、飽和食塩水で洗滌後、乾燥、濃

特開昭57-16840(4)

実施例 1

炭酸カリウム 1.45g (10.5mmol) と触媒量の
18-クラウン-6 とを N, N-ジメチルホルムア
ミド (DMF) 5ml に加え、100℃ に加熱した。こ
れに 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 1.09ml (10
mmol) とメチルマロン酸ジエチル 1.70ml (10
mmol) とを DMF 5ml に溶解させたものを滴下
し、1 時間加熱還流した。反応混合物を 1N-塩
酸にあげ、エーテル抽出し、塩化アンモニウム水
溶液、飽和食塩水で洗滌後、乾燥、濃縮すること
により粗生成物 2.71g を得た。これをカラムクロ
マトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エ
チル = 3/1) で精製することにより α -エトキシカル
ボニル- α -(3-フルオロ-4-ニトロフェ
ニル)プロピオン酸エチル (淡黄色液体) 1.28g
を得た。収率 41%。

NMR(CDCl_3): δ ppm 1.29 (6H, t, $J=$
7Hz), 1.88 (3H, s), 4.22 (4H, q,

縮することにより粗生成物 3.48g を得た。これを
カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサ
ン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより α -
エトキシカルボニル- α -(3-フルオロ-4-
ニトロフェニル)プロピオン酸エチル (淡黄色液
体) 2.99g を得た。収率 96%。

NMR(CDCl_3): δ ppm 1.29 (6H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.88 (3H, s), 4.22 (4H, q, $J=7\text{Hz}$),
7.27~7.53 (2H, m), 8.05 (1H, apparent
-t, $J=9\text{Hz}$).

IR(Neat): 1730, 1600, 1530, 1350,
1015 cm^{-1} .

MS(m/e): 241 (28), 240 (13), 213
(20), 212 (13), 195 (20), 29
(100).

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_6$ として

計算値: C, 53.68; H, 5.15; N, 4.47.

実測値: C, 53.50; H, 5.07; N, 4.54.

実施例 3

50% - 水酸化ナトリウム 528mg (11mmol) の DMSO (10ml) 懸濁液に 0℃ で α -(p-トリル
スルホニル)プロピオン酸エチル 2.56g (10mmol) の DMSO (10ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。次に 0℃ で 2,4-ジフルオロニトロベンゼン 1.15ml (10.5mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。油層を塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗滌後、乾燥、濃縮することにより粗生成物 4.27g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)- α -(p-トリルスルホニル)プロピオン酸エチル (淡黄色液体) 3.29g を得た。収率 83%。

NMR(CDCl₃): δ ppm 1.27 (3H, t, J = 7Hz), 2.08 (3H, s), 2.41 (3H, s),

圧下で水を導入した。1 時間攪拌した後、濃過、濃縮することにより α -(4-アミノ-3-フルオロフェニル)- α -エトキシカルボニルプロピオン酸エチル 1.03g を得た。収率 97%。

NMR(CDCl₃): δ ppm 1.23 (6H, t, J = 7Hz), 1.79 (3H, s), 3.90 (2H, br-s), 4.18 (4H, q, J = 7Hz), 6.63~7.13 (3H, m)。

IR(Neat): 3475, 3390, 1735, 1640, 1580, 1520, 1380, 1300, 1260, 1235, 1105, 1020, 940cm⁻¹。
MS(m/e)(⁺): 283(M⁺, 11), 210(73), 137(23), 136(100), 43(16), 29(30)。

元素分析 C₁₄H₁₈FNO₄ として

計算値: C, 59.36; H, 6.40; N, 4.94。

実測値: C, 59.20; H, 6.32; N, 4.87。

実施例 5

特開昭 57-16840 (5)

4.25 (2H, q, J = 7Hz), 7.10~7.60 (6H, m), 7.99 (1H, apparent-t, J = 9Hz)。

IR(Neat): 1735, 1600, 1530, 1350, 1320, 1240, 1145cm⁻¹。

MS(m/e)(⁺): 240(92), 212(68), 194(21), 184(45), 166(30), 155(41), 139(50), 91(100), 65(42), 43(43)。

元素分析 C₁₈H₁₈FNO₆8 として

計算値: C, 54.68; H, 4.59; N, 3.54。

実測値: C, 54.27; H, 4.39; N, 3.28。

実施例 4

α -エトキシカルボニル- α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル 1.18g (3.77mmol) をエタノール 30ml に溶かし、5% - 活性炭パラジウム 150mg を添加後、室温、常

α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)- α -(p-トリルスルホニル)プロピオン酸エチル 1.89g (4.79mmol) のエタノール (50ml) 溶液に酸化白金 200mg を加えた後、水素雰囲気下、室温、常圧で 4 時間攪拌後濃過、濃縮することにより α -(4-アミノ-2-フルオロフェニル)- α -(p-トリルスルホニル)プロピオン酸エチル 1.77g (定量的) を得た。

NMR(CDCl₃): δ ppm 1.21 (3H, t, J = 7Hz), 2.01 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7Hz), 6.21 (2H, s), 6.50~7.65 (7H, m)。

IR(Neat): 3390, 1735, 1600, 1315, 1300, 1140, 1065, 1020, 815, 760cm⁻¹。

MS(m/e)(⁺): 210(17), 209(41), 139(45), 137(27), 136(100), 91(45), 65(21)。

元素分析 $C_{18}H_{20}FNO_4$ として

計算値: O, 59.16; H, 5.52; N, 3.83.

実測値: O, 59.11; H, 5.25; N, 3.53.

実施例 6

実施例2で得られた α -エトキシカルボニル- α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル 2.92g (9.33mmol) に水 10 ml、濃硫酸 4 ml、酢酸 1.4 ml を加え 2 時間加熱還流した。反応物から酢酸を留去した後、炭酸カリウムを加え、pH=10 とした。エーテルを加えエーテル可溶分を除去した後水層を取り出し濃硫酸 1 ml を加えた。ついでエーテルで抽出し、乾燥、濃縮することにより α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸(淡黄色液体) 1.90g を得た。収率 95%。

NMR($ODCl_3$): δ ppm 1.58 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.85 (1H, q, $J=7$ Hz), 7.18~

7.35 (3-フルオロフェニル)プロピオン酸(白色固体) 1.45g を得た。

m.p.: 113~115°C (ヘキサン-ベンゼン).
収率 97%。

NMR(OD_3ON): δ ppm 1.36 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.56 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.90~5.50 (3H, br-s), 6.60~7.00 (3H, m).

IR(KBr): 3380, 3310, 1690, 1595, 1515, 1440, 1280 cm^{-1} .

MS(m/e)(m^+): 183 (M^+ , 19), 138 (100), 91 (13).

元素分析 $C_9H_{10}FNO_2$ として

計算値: O, 59.01; H, 5.50; N, 7.55.

実測値: O, 59.01; H, 5.35; N, 7.55.

参考例 1

トリクロロ酢酸 0.57 ml のベンゼン (10 ml) 溶液に粉末銅 7.5 g と無水硫酸マグネシウム 0.75 g

7.45 (2H, m), 8.01 (1H, apparent-t,

$J=9$ Hz), 11.30 (1H, br-s).

IR(Neat): 1715, 1610, 1530, 1350,

1250, 940, 880, 840 cm^{-1} .

MS(m/e)(m^+): 213 (M^+ , 32), 169 (25),

168 (100), 138 (32), 122 (45),

121 (23), 110 (32), 109 (38),

101 (24), 96 (27), 30 (34).

元素分析 $C_9H_8FNO_4$ として

計算値: O, 50.71; H, 3.78; N, 6.57.

実測値: O, 50.49; H, 3.88; N, 6.44.

実施例 7

α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸 1.73g (8.12mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に 5 g 活性炭パラジウム 200mg を加えた後水素雰囲気下、室温、常圧で 6 時間槽拌後、濾過、濃縮することにより α -(4-アミ

ノ-3-フルオロフェニル)プロピオン酸 (白色固体) 1.45g を得た。
m.p.: 113~115°C (ヘキサン-ベンゼン).
収率 97%。
NMR(OD_3ON): δ ppm 1.36 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.56 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.90~5.50 (3H, br-s), 6.60~7.00 (3H, m).
IR(KBr): 3380, 3310, 1690, 1595, 1515, 1440, 1280 cm^{-1} .
MS(m/e)(m^+): 183 (M^+ , 19), 138 (100), 91 (13).
元素分析 $C_9H_{10}FNO_2$ として
計算値: O, 59.01; H, 5.50; N, 7.55.
実測値: O, 59.01; H, 5.35; N, 7.55.

NMR($ODCl_3$): δ ppm 1.27 (6H, t, $J=7$ Hz), 1.89 (3H, s), 4.23 (4H, q, $J=7$ Hz), 7.10~7.65 (8H, m).

参考例 2

特開昭57-16840(7)

7Hz), 2.11 (3H, s), 2.38 (3H, s),
4.25 (2H, q, J=7Hz), 7.00~7.65
(12H, m).

~~これらの物性は文献値と一致した。~~

IR(KBr): 1735, 1590, 1580, 1475,
1440, 1405, 1310, 1300, 1240,
1140, 1100, 1060, 1005, 935,
805^{cm⁻¹}.

これらの物性は文献値と一致した。

参 考 例 3

α-エトキシカルボニル-α-(2-フルオロ
-4-ビフェニル)プロピオン酸エチル 846mg
(2.46mmol) に水 5 ml、濃硫酸 2 ml、酢酸 7 ml
を加え、24時間加熱回流させた。反応物を酢酸
エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液、飽和
食塩水で洗滌後、乾燥、濃縮し、カラムクロマト
グラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=
1/1)で精製することにより、α-(2-フルオ

トリクロロ酢酸 0.75ml のベンゼン (13 ml) 溶
液に粉末銅 0.10g と無水硫酸マグネシウム 1g と
を加えた。これに 50℃ で亜硝酸 t-ブチル 0.90
ml (7.5mmol) を加え、さらに α-(4-アミノ-
2-フルオロフェニル)-α-(p-トリルスル
ホニル)プロピオン酸エチル 1.77g のベンゼン (15
ml) 溶液を滴下した。滴下終了後 2.5 時間攪拌を
続けた後活性炭とシリカゲルとを加えた。^{沈殿も沈まし。}沈殿を
酢酸エチルで洗い、合した溶液を塩化アンモニウ
ム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥、
濃縮することにより粗生成物 1.86g を得た。これ
をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキ
サン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより
α-(2-フルオロ-4-ビフェニル)-α-
(p-トリルスルホニル)プロピオン酸エチル
(淡黄色固体) 1.13g を得た。mp: 135~137.5℃。
収率 55%。

NMR(CDCl₃): δ ppm 1.28 (3H, t, J=

ロ-4-ビフェニル)プロピオン酸(フルビブ
ロフェン)(淡黄色固体) 550mg を得た。収率 92
%。

NMR(CDCl₃): δ ppm 1.53 (3H, d, J=
7Hz), 3.73 (1H, q, J=7Hz), 7.00~
7.63 (8H, m), 10.98 (1H, br-s),
mp: 111~113.5℃。

IR(KBr): 1710, 1620, 1580, 1560,
1515, 1490, 1460, 1420, 1325,
1220, 1130, 1075, 1015, 960,
925, 875^{cm⁻¹}。

これらの物性値は文献値と一致した。

参 考 例 4

トリクロロ酢酸 0.19ml のベンゼン (7 ml) 溶
液に粉末銅 2.5mg と無水硫酸マグネシウム 0.25g
とを加えた。これに 50℃ で亜硝酸 t-ブチル
0.22ml (1.83mmol) を加え、さらに α-(4-
アミノ-3-フルオロフェニル)プロピオン酸

229mg (1.25mmol) のベンゼン (10 ml) 溶液を
滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌を続けた後活性
炭とシリカゲルとを加えた。沈殿を濾去し、沈殿
を酢酸エチルで洗い、合した溶液を濃縮しカラム
クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢
酸エチル=1/1)で精製することにより α-(2-
フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸(フ
ルビブプロフェン)(黄色固体) 231mg を得た。こ
のものの物性値は参考例 3 で得られた生成物の値
と一致した。収率 76%。

特許出願人

町田佐人 相模中央化学研究所

手続補正書(自発)

昭和56年6月30日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第 89972 号

2. 発明の名称

フェニル酢酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号
 名称 財団法人 相模中央化学研究所
 代表者 タケダタケオ (連絡先 0427-42-4791)
 武田 健夫 (内線 341)

4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

特許庁
56.6.30

分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液にあげ、エーテル抽出し、水層を再びエーテルで抽出したのち、両者のエーテル溶液を合わせて塩化アンモニウム水溶液、水、食塩水で順次洗浄した。この溶液を乾燥したのち濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサソノ酢酸エチル=2/1)で精製することにより、 α -シアノ- α -(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル81mgを得た。収率30.5%。

NMR(CDCl_3): δ ppm 1.30(3H, t, J=7Hz), 1.98(3H, s), 4.23(2H, q, J=7Hz), 7.24~7.51(2H, m), 8.23(1H, dd, J=5Hz, 6Hz).
 IR(neat): 2250, 1750 cm^{-1} .

以上

5. 補正の内容

- (1) 本願明細書第3頁6行の「44」を「45」に訂正し、13行の「42」を「47」に訂正する。
- (2) 同第6頁2行の「R²」を「R²¹」に訂正する。
- (3) 同第8頁最下行の「ジメチル・・・」を「N, N-ジメチル・・・」に訂正する。
- (4) 同第21頁14行と15行との間に下記を挿入する。

記

「実施例 8」

アルゴン雰囲気下、水酸化ナトリウム(53mg, 1.1mmol)にDMSO1.5mlを加え、氷冷した。上記懸濁液に α -シアノプロピオン酸エチル(127mg, 1mmol)を滴下し、室温で30分間攪拌した。再度氷冷後、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(167mg, 1.05mmol)を加え、室温にもどして30